

血液生化学的にみた運動療法の効果: 脳機能を反映する新指標の可能性

著者	沖田 孝一, 森田 憲輝, 横田 卓, 村上 猛, 佐々木 浩子, 絹川 真太郎
雑誌名	北翔大学北方圏学術情報センター年報
巻	4
ページ	71-74
発行年	2012
URL	http://id.nii.ac.jp/1136/00001069/

研究報告

血液生化学的にみた運動療法の効果:脳機能を反映する新指標の可能性

沖田 孝一
森田 憲輝
横田 卓
村上 猛
佐々木 浩子
絹川 真太郎

研究報告

血液生化学的にみた運動療法の効果:脳機能を反映する新指標の可能性

沖田 孝一¹⁾ 森田 憲輝²⁾ 横田 卓³⁾ 村上 猛⁴⁾ 佐々木 浩子⁵⁾ 絹川 真太郎³⁾

1) 北翔大学生涯スポーツ学部スポーツ教育学科 2) 北海道教育大学岩見沢校 3) 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学
4) さっぽろ健康スポーツ財団 5) 北翔大学人間福祉学部医療福祉学科

抄 録

運動が身体に及ぼす多くの有益な効果が科学的根拠をもって証明されている。血液生化学的影響としては、耐糖能や血清脂質の改善が報告されているが、近年では、新しい指標を用いた研究から、抗炎症作用、抗血栓作用、抗酸化ストレス作用など新たな効果が明らかになってきている。これらは、運動が動脈硬化の進展やがんの発生を抑制し、また精神機能障害を予防・改善する機序の一つと考えられる。

従来の血液学的指標の多くは動脈硬化に関連したものであり、心血管疾患の発症に深く関わっている。本研究報告では、運動が血液学的指標に与える影響について、これまでの研究データと参照して解説する。また脳機能を反映する新指標として注目されている脳性神経栄養因子について概説する。

キーワード：運動療法，芸術療法，動脈硬化，バイオマーカー，BDNF

はじめに

運動が身体に及ぼす影響は、疫学的、生理学的、生化学的、さらには分子生物学的に様々な方面から研究され、表1に示すごとく多くの有益な効果が科学的根拠をもって証明されている¹⁻⁷⁾。血液生化学的影響としては、耐糖能指標の改善（血糖およびインスリンの低下）、HDL（高密度リポタンパク）の増加、中性脂肪の減少などが報告されているが、近年では、各種血液生化学的指標を調べた研究から、抗炎症作用、抗血栓作用、抗酸化ストレス作用など新たな効果が明らかになってきている。これらは、運動が動脈硬化の進展やがんの発生を抑制し、また精神機能障害（うつや認知機能低下）を予防・改善する機序の一つだろう⁸⁾。

血液生化学的指標は、危険因子とバイオマーカーに分類される。血糖や血清脂質等は、疾患の発病機序に関連した要因であり、危険因子（リスクファクター）と呼ばれる。一方、バイオマーカーは、無症候なレベルでその疾患の存在を示唆する指標であるが、一部には危険因子としての意義を持つものがある。動脈硬化を反映するのみではなく悪化させると考えられているC反応性蛋白（CRP）はその一つある⁹⁾。

従来の主な血液学的指標を、表2に示した。多くは動

脈硬化に関連したものであり、心血管疾患の発症に深く関わっている。本研究報告では、運動が血液学的指標に与える影響について、これまでの研究データと参照して解説し、また脳機能を反映する新指標と考えられる脳性神経栄養因子（BDNF：Brain-derived neurotrophic factor）について概説する。

表1 科学的に証明された身体活動の効果

死亡率の減少	疾病の予防	神経機能改善	その他
全死因 虚血性心疾患 慢性心不全 脳血管障害 がん（大腸、乳腺、前立腺等） HIV?	高血圧 脂質異常症 肥満 糖尿病 メタボリック症候群 骨粗鬆症	うつ状態改善 痴呆改善 認知機能改善 海馬容積の増加 アルツハイマー病のリスク軽減 パーキンソン病の予後改善 脳損傷回復促進	体力増進 QOL向上 酸化ストレス軽減 抗酸化酵素増加 免疫力向上 寿命延長？ 老化予防？

表2 主な血液学的指標

血清脂質	炎症	凝固線溶系	血管内皮機能・接着分子	その他
LDL ↓ ↑ HDL ↑ 中性脂肪 ↓ LDL サイズ ↑ 酸化 LDL ↓	CRP ↓ SAA ↓ IL-6 ↓ IL-1β ↓ TNF-α ↓ 白血球数 ↓ アディポネクチン ↑?	tPA ↑ PAI-1 ↓ フィブリノーゲン ↓ ホモシステイン D-ダイマー	sICAM-1 ↓? VCAM-1 P-セレクチン MMP-9 エンドセリン1 ↓ Lipoprotein (a)	酸化ストレス ・8-OHdG ・TBARS 糖代謝 ・空腹時血糖 ↓ ・インスリン ↓ ・HbA1c ↓

SAA：serum amyloid A protein, VCAM-1：vascular cell adhesion molecule 1, HbA1c:hemoglobin A1c, 8-OHdG：hydroxydeoxyguanosine, TBARS：thiobarbituric acid reactive substance. 矢印は、適切な有酸素運動による変化が報告されているもの。一部の指標の分類は、文献によって異なる。

血清脂質

運動により LPL（リポ蛋白リパーゼ）活性が増加することが示されている。LPL は筋組織および脂肪組織で合成され、内皮細胞表面の HSPG（ヘパラン硫酸プロテオグリカン）に結合して血管壁に局在し、血中のカイロミクロンや VLDL（超低密度リポタンパク）に作用し（中性脂肪水解）、HDL や LDL（低密度リポタンパク）の生成に関与している。また運動により LCAT（レシチン・コレステロール・アシルトランスフェラーゼ）活性が増加（あるいは不変）することが報告されている。LCAT は主として肝臓で生成され、HDL と LDL の表面に存在し、末梢細胞から引き抜かれた遊離コレステロールをエステル化し、HDL を基質として（未熟な HDL を成熟させ）、肝臓へ逆転送する働きがある¹⁾。運動療法単独（有酸素運動）の心臓リハビリテーションでは、LDL 減少効果は小さいが、HDL 増加、総コレステロール/HDL 比の低下および中性脂肪の減少効果が得られ、この効果はフィブラート系薬剤に匹敵すると報告されている¹⁻⁴⁾。また、LDL 粒子サイズを増大し、極悪玉とされる small dense LDL を減少させ、さらに動脈硬化により直接的に関わる酸化 LDL を減少させることも報告されている¹⁻⁴⁾。

糖代謝

有酸素運動はインスリン抵抗性を改善し、インスリン感受性を高め、糖代謝を改善する（血糖およびインスリン値の低下）ことが報告されている¹⁻⁷⁾。この効果には、骨格筋細胞膜の GLUT4（4 型グルコース輸送体）の発現増加、骨格筋のインスリン受容体の増加などの直接的機序のほか体脂肪の減少を伴う場合はレジスチンや TNF- α （腫瘍壊死因子 α ）などの糖尿病惹起性サイトカインの低下およびアデポネクチンの増加（インスリン抵抗性の改善、抗炎症に働く）、加えて酸化ストレスや炎症の軽減、内皮機能の改善など様々な間接的機序が関与していると考えられる¹⁻⁶⁾。

炎症

近年の多くの研究によって慢性的な炎症が動脈硬化病巣（プラーク）の不安定性に関与しており、CRP などの非特異的な炎症性バイオマーカーは心血管疾患発症の強力な予測因子であることが確証されている^{5,9)}。また CRP が肥満や運動習慣と関連していることが報告され、低カロリーや低脂肪食事療法による減量により CRP が低下することが健常者において証明された^{5,10)}。さらに肥満者の運動療法（特に減量を伴う）、また冠動脈疾患を対象とした心臓リハビリテーションにおいても白血球、CRP や炎症性サイトカイン（TNF- α 、IL-6、

IL-1 β など）が低下することが報告されている^{5,11)}。しかしながら、運動が過量になると炎症や酸化ストレスをむしろ増加することも知られており^{12,13)}、運動処方には十分な注意を要する。おそらく、方法が適切であれば、運動習慣は、血中 CRP や炎症性サイトカインを低下させるポテンシャルがあるものと考えられる。中年女性を対象に有酸素運動を施行した我々の研究では¹⁰⁾、運動療法後に有意な血中 CRP の減少がみられた。さらに体重減少の程度による CRP 変化の違いを検討したところ（図 1）、多くの指標が、体重減少に伴って大きく改善する一方、CRP は最も大きく体重が減少した群では有意な減少が見られないという結果であった。この群の中には明らかな上昇を示した被験者も見られた。急性あるいは高強度の運動が炎症を惹起することは明らかであり^{12,13)}、運動療法は強度や頻度（オーバー・ペース、過負荷などに注意）などを適切にすることが重要であろう。

凝固線溶系および細胞接着分子

有酸素運動により、循環血漿量が増加、血液粘性が低下、血小板凝集能、フィブリノーゲンが低下するなど抗血栓の効果が見られることが知られている^{4,14,15)}。また激しい運動は、tPA（tissue plasminogen activator、組織プラスミノゲン活性化因子）を増加、PAI-1（plasminogen activator inhibitor 1、プラスミノゲン活性化因子阻害物質 1）を低下させ線溶系を亢進させることが報告されている⁴⁾。

sICAM-1（soluble intercellular adhesion molecule 1、可溶性細胞間接着分子 1）、P セレクチンや MMP-9（matrix metalloproteinase 9）などの細胞接着分子は、炎症細胞の血管内皮への接着、分化に関与しており、その血中レベルは心血管イベント発症の独立した予測因子となっている^{4,5,9)}、これらに対する運動療法の効果は一定の結論が得られていない^{4,5)}。

酸化ストレス

運動により酸素摂取量が増大するとともに多量の活性酸素が発生し、乳酸が産生されるなど、酸化ストレスは増加する。運動習慣のない人が急に高強度の運動をすれば激しく疲労するし、時には骨格筋や関節を損傷する（→炎症・酸化ストレス）こともある。しかしながら、習慣的に適度の運動を継続すれば、体力は増進し、同一の運動量における血中乳酸濃度は低下（一方でより高い乳酸レベルの運動まで可能となる）、さらに筋肉量は増加あるいは保持され、関節の強度も増し、疲れにくくなる。運動と酸化ストレスに関する研究は、“運動療法により酸化ストレス耐性が増加する”という知見で一致し

ていると思われる^{12,16,17)}。非鍛練者における急性の運動は酸化ストレスを増加させるが、適切な強度・間隔の運動は、臓器の酸化障害を防御する適応機序、つまりROS (reactive oxygen species, 活性酸素種) 産生の低下とグルタチオン量増加, SOD (活性酸素消去酵素) 活性上昇およびeNOS (endothelial nitric oxide synthase, 内皮型NO合成酵素) 発現増加などを誘導することが示唆されている^{12,16,17)}。

その他、血球成分など

白血球数は、CRPと同様に動脈硬化に関連している。適切な運動療法により白血球数は、減少する。一方、赤血球数およびヘマトクリットも運動療法により減少する¹⁰⁾。これは、血液のレオロジー上、有利な変化であり、抗血栓性に関連すると思われる。我々の研究では、赤血球数とヘモグロビン量は、白血球数と同様に肥満などの冠危険因子に相関を示していた¹⁰⁾。

新バイオマーカーとしての脳性神経栄養因子

近年、運動による精神・神経機能が改善することがさかんに報告されている。その機序の一つとして、運動によるBDNF産生亢進がある¹⁸⁻²⁰⁾。BDNFは主に脳の海馬に発現する神経性因子であり、学習・記憶・認知に関わっていることが知られている。海馬における研究では、BDNFはTropomyosin-related kinase B (Trk-B) 受容体を介して、神経の成長・分化、シナプスの可塑性に関連するシグナルを活性化する¹⁸⁻²⁰⁾。それを支持するようにアルツハイマー病患者の海馬においてBDNFの発現が低下し、血漿レベルでも低下していること、さらに認知機能と血中BDNFレベルが負の相関を示すことが明らかになっている¹⁸⁻²⁰⁾。また、うつ病患者や躁鬱病においても血清BDNFが低下しており、気分障害の病態に密接に関連している可能性が示唆されている¹⁸⁻²⁰⁾。我々は、血中BDNFを運動療法や芸術療法による精神・神経機能変化の客観的指標に用い得る可能性を検討している。

おわりに

近年さかんに研究されている血液学的指標の測定から、個々の健康状態を知ることができる。それらの変化を知ること、各種療法が適切に奏効しているかどうかを評価・推測することが可能になる。現在、血液学的指標の多くは、動脈硬化に関連したものであるが、これに加えて、認知機能や抑うつなどの精神・神経機能を反映する指標の臨床応用が可能になれば、心身の健康状態を

統合的に把握することが可能になる。

本研究報告は、国内外学術情報調査に基づいており、北翔大学北方圏学術情報センター研究費によって助成されている。

文 献

1. Dishman RK. Physical activity epidemiology. 4th Edition. Human Kinetics 2004.
2. Bouchard C. Physical activity and health. Human Kinetics 2006.
3. Ades PA. N Engl J Med. 2001;345:892-902.
4. Leon AS et al. Circulation. 2005;111:369-76.
5. AACVR Cardiac Rehabilitation Resource Manual. Human Kinetics 2006.
6. Lavie CJ. et al. Chest. 1996;109:52-6.
7. Brochu M. et al. J Cardiopulm Rehabil. 2000;20:180-188.
8. Pedersen BK. J Physiol. 2009;587 (Pt 23):5559-68.
9. Ridker PM. et al. Circulation. 109 (25 Suppl 1):IV6-19, 2004.
10. Okita K et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:1868-73.
11. Duscha BD et al. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. Heart Fail Rev. 2008;13 (1):21-37.
12. Ji LL. et al. Appl Physiol Nutr Metab. 2007;32 (5):930-5.
13. Kasapis C. et al. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1563-9.
14. Church TS. et al. Am Heart J. 2002;143:349-355.
15. Rauramaa R. et al. Med Sci Sports Exerc. 2001;33:S516-S520, S528-S529.
16. Ji LL. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. Free Radic Biol Med. 2008;44 (2):142-52.
17. Yu BP. et al. Mech Ageing Dev. 2006;127 (5):436-43.
18. Hashimoto K. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2010;64:341-357.
19. Cohen-Cory S. et al. Dev Neurobiol. 2010;70 (5):271-88.

20. Yoshii A. et al. Dev Neurobiol. 2010 ; 70 (5) :
304-22.